

РОЛЬ МЕТФОРМІНУ І ТІОТРИАЗОЛІНУ У ЗМІНАХ ОБМІНУ ВУГЛЕВОДІВ І ЛІПІДІВ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ, АСОЦІЙОВАНУ З ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЮ

О.М.Нальотова, Т.Д.Бахтєєва

Донецький національний медичний університет ім. М.Горького

Ключові слова: артеріальна гіпертензія; інсулінорезистентність; стандартна фармакотерапія; метформін; тіотриазолін

Артеріальна гіпертензія (АГ) виявляється у 25-30% дорослого населення економічно розвинених країн, включаючи Україну. В останні 10-15 років спостерігається підвищений інтерес до метаболічних порушень при АГ. За оцінками більшості експертів провідним фактором у формуванні симптомокомплексу метаболічного синдрому є інсулінорезистентність (ІР). У розвитку АГ при ІР провідне значення має комплексний вплив гіперінсулінемії (ГІ) та супутніх метаболічних порушень. Це робить пошук етіологічних чинників і ланок патогенезу АГ надзвичайно актуальним, оскільки зможе привести до визначення нових шляхів її ефективної фармакотерапії. У статті представлені власні дані про взаємозв'язок змін обміну вуглеводів і ліпідів у хворих на гіпертонічну хворобу, асоційовану з ІР, при застосуванні метаболітопротропних лікарських засобів (метформіну та тіотриазоліну), які були включені до стандартної антигіпертензивної фармакотерапії (периндоприл + кандесартан).

Артеріальна гіпертензія (АГ) виявляється у 25-30% дорослого населення економічно розвинених країн, включаючи Україну [1, 6, 17]. Серцево-судинні катастрофи, обумовлені АГ, багато в чому визначають структуру смертності [2, 6, 18]. Це робить пошук етіологічних чинників і ланок патогенезу АГ надзвичайно актуальним, оскільки може привести до визначення нових шляхів її ефективної фармакотерапії [7, 8, 9, 14].

Останнім часом увага дослідників прикута до пошуку метаболічних порушень, властивих серцево-судинній патології [4, 5, 13]. У 1988 р. G.Reaven сформулював концепцію “синдрому X” (“метаболічний синдром”), яка об'єднала комплекс специфічних порушень: АГ, абдомінальне ожиріння, дисліпопротеїдемія (ДЛП) та інсулінорезистентність (ІР) [12, 15, 16]. При ІР виявляється зниження чутливості тканин до дії інсуліну, а результатом є зменшення утилізації глюкози [10, 12].

Вважають, що ІР передуює розвитку цукрового діабету II типу (ЦД II).

Компенсаторною відповіддю на резистентність тканин до інсуліну є збільшення синтезу інсуліну у β -клітинах підшлункової залози і його надмірна секреція в кров [4, 10]. Гіперінсулінемія — закономірний наслідок ІР — залучена в становлення компонентів метаболічного синдрому, а також у патогенез і прогресування АГ. Гіперінсулінемія веде до активації симпатоадреналової і ренін-ангіотензинової систем з підвищенням вмісту в крові катехоламінів, реніну, ангіотензину II. Внаслідок цього спостерігається підвищення реабсорбції іонів Na^+ в ниркових каналцях, проліферація гладком'язових клітин в артеріальних судинах, а також їх спазмування [12, 13]. Крім цього, гіперінсулінемія призводить до зниження активності ферменту ліпопротеїдліпази, що спричиняє розвиток гіпертригліцеридемії [3, 9, 19]. Усі ці фактори є причиною

неефективності антигіпертензивної терапії, яку іноді важко оцінити звичайними методами спостереження за динамікою артеріального тиску (АТ) [2].

Необхідність фармакотерапевтичної корекції ІР, направленої на зменшення її негативного впливу на обмін ліпідів, функцію ендотелію та ін., не викликає сумніву. Для подолання ІР має значення:

- посилення дії інсуліну;
- пригнічення продукції глюкози;
- зменшення постпрандіальної гіперглікемії.

У теперішній час одним з найбільш вивчених препаратів, що дозволяють досягти поставлених завдань, є метформін. Механізм його дії пов'язаний з підвищенням спорідненості тканинних рецепторів до інсуліну [4, 12]. Точні механізми цього явища невідомі, проте встановлено, що препарат покращує інсулін-рецепторну взаємодію шляхом активації процесів фосфорильовання β -субодиниці інсулінового рецептора. Негативним моментом у механізмі дії метформіну є незначна стимуляція анаеробного гліколізу, що може спричинити накопичення молоч-

ної кислоти, тобто розвиток лактоацидозу [10, 12].

Деякий час тому в арсеналі лікаря з'явилися препарати нової групи: тіазолідиніони (глітазони), які належать до групи селективних агоністів PPAR-гамма-ядерних рецепторів, активно залучених у жировий та вуглеводний обмін та регуляцію чутливості до інсуліну [4]. Дія глітазонів заснована на активації метаболізму глюкози і ліпідів переважно в м'язовій та жировій тканинах, що призводить до підвищення активності ендogenous інсуліну [8]. На тлі прийому цих препаратів підвищується синтез інсуліну в β -клітинах підшлункової залози, збільшується маса панкреатичних острівців. Підвищується синтез глікогену в печінці і знижується глюконеогенез [4, 10]. При лікуванні глітазонами знижується глікемія як натщесерце, так і після прийому їжі. Їх глікемізуюча дія супроводжується зниженням рівнів інсуліну та проінсуліну в крові. Відмічається зниження рівня ТГ [3, 9]. Останніми роками з'явилися дані, які свідчать про те, що на тлі лікування глітазонами зростає ризик серцево-судинних ускладнень [22].

У теперішній час, як і раніше залишаються в центрі уваги метаболітотропна, антиоксидантна та енерготропна дії тіотриазоліну [10]. Вважають, що в основі ефективності препарату лежить його здатність знижувати ступінь пригнічення окиснювальних процесів у циклі Кребса, підсилувати компенсаторну активацію анаеробного гліколізу, збільшувати внутрішньоклітинний фонд АТФ (за рахунок збереження окиснювальної продукції енергії на трикарбоневій ділянці та впливу на активацію дикарбоневій ділянці), стабілізувати метаболізм клітини [4, 9]. Безперечно значення також мають адитивні та плейотропні ефекти тіотриазоліну. Встановлена здатність тіотриазоліну потенціювати ефекти базисних препаратів і зменшувати їх системну токсичність [10].

Метою справжнього дослідження є оцінка взаємозв'язку дина-

міки показників обміну вуглеводів і ліпідів у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ), асоційовану з ІР, при проведенні стандартної антигіпертензивної фармакотерапії і терапії, що включає метформін і тіотриазолін.

Матеріали та методи

З метою реалізації поставлених завдань було проліковано 93 хворих на ГХ у віці 42-67 років. Умовою включення в дослідження була наявність есенціальної (первинної) артеріальної гіпертензії (тобто ГХ) II стадії, яка асоціюється з ІР. Наявність і ступінь виразності АГ встановлювали відповідно до Наказу МОЗ України №54 від 14.02.2002 р. АТ вимірювали непрямим аускультативним методом за допомогою ртутного сфігмоманометра (фірми "Ramed", Нідерланди) за методом Н.С.Короткова в положенні хворого сидячи (після п'ятихвилинного відпочинку). Вимірювання проводили тричі з інтервалом 2-3 хвилини, фіксували середнє значення трьох вимірювань; визначали систолічний (сАТ) та діастолічний артеріальний тиск (дАТ).

Для виявлення ІР всім хворим на ГХ визначали рівень глюкози натщесерце в капілярній крові (кров з пальця) глюкозооксидазним методом. Якщо при двократному вимірюванні (через 2-3 дні) рівень глюкози натщесерце був вищий або дорівнював 6,1 ммоль/л, ставилося питання про наявність ЦД II (призначалася консультація ендокринолога, а також вимірювався глікозильований гемоглобін — HbA1c). Якщо рівень глюкози був менше за вказану величину, але вище, ніж 5,6 ммоль/л, проводили тест на постпрандіальну глікемію. В нормі через 1 годину після прийому "стандартного сніданку" (500 ккал) рівень цукру зростає (іноді до 8,4 ммоль/л). Якщо рівень цукру через 2 години вищий або складає 7,8 ммоль/л, то це свідчить про порушення глікемічного профілю (ППП). Хворим, у яких початкові значення глюкози натщесерце були вищі, ніж 6,1 ммоль/л, а рівень глікемії через 2 години після навантаження

глюкозою вищий, ніж 7,8 ммоль/л, оцінювали рівень інсуліну. Рівень інсуліну у крові визначали за допомогою імуноферментного методу (ридер "PR2100 Sanofi diagnostic pasteur", Франція) за допомогою набору "Insulin ELISA". Очікувані діапазони значень у нормі: 2,0-25,0 мМЕ/мл. Надалі розраховували індекс НОМА-ІР за формулою:

$$\text{НОМА-ІР} = (\text{GLU}_0 \text{ (ммоль/л)} \times \text{INS}_0 \text{ (мкЕД/мл)}) / 22,5,$$

де: INS_0 — рівень інсуліну в крові; GLU_0 — рівень глюкози в крові.

Значення показника НОМА-ІР, який дає числову оцінку рівня ІР, вище, ніж 2,7-3. Для оцінки стану обміну ліпідів визначали рівень загального холестерину (ЗХС) в сироватці крові за методом Ілька, заснованим на реакції Ліберманна-Бурхардта; рівень ТГ; вміст ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) визначали методом Бурштейна, потім розраховували показники ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ); розраховували також індекс атерогенності (ІА) за формулою:

$$\text{ІА} = \frac{\text{ЗХС} - \text{ХСЛПВЩ}}{\text{ХСЛПВЩ}}.$$

До початку проведення фармакотерапії хворі були поділені на 3 групи: групу 1 склали 30; групу 2 — 33; групу 3 — 32 пацієнти. Розподіл хворих на групи здійснювався наступним чином: до групи 3 залучали хворих з найбільш високими показниками глікемії через 2 години після навантаження глюкозою, рівня інсуліну, індексу НОМА-ІР, ЛПДНЩ і ІА. Високий рівень цих показників розцінювався як найбільш вагомий чинник, який ускладнює перебіг ГХ. Групу 1 склали пацієнти з найменш значущими рівнями цих показників, останні — склали групу 2. Таким чином, найменш значущі прояви ІР і порушень обміну ліпідів були в групі 1, найбільші — в групі 3, а в групі 2 ці порушення мали середнє значення. Хворі групи 1 отримували стандартну фармакотерапію: периндоприл у дозі 5-10 мг на добу

Таблиця 1

Динаміка показників обміну вуглеводів при стандартній антигіпертензивній фармакотерапії і фармакотерапії, що включала метаболітотропні препарати, у хворих на гіпертонічну хворобу та інсулінорезистентність, $\bar{X} \pm m$

Період лікування	1 група (n = 30)	2 група (n = 33)	3 група (n = 32)
Глікемія натщесерце (ммоль/л)			
До початку лікування	5,84±0,02	5,91±0,02	5,88±0,01
2 тижні	5,81±0,02	5,82±0,02	5,76±0,01
4 тижні	5,83±0,02	5,77±0,02*	5,69±0,01*
8 тижнів	5,77±0,03	5,69±0,02	5,61±0,01*
12 тижнів	5,82±0,02	5,65±0,02*	5,57±0,02*
16 тижнів	5,80±0,02	5,69±0,02	5,53±0,02*
Глікемія через 2 години після навантаження глюкозою (ммоль/л)			
До початку лікування	8,00±0,02	7,97±0,02	8,11±0,02*
2 тижні	7,97±0,06	7,91±0,02	7,96±0,03
4 тижні	7,92±0,04	7,87±0,02	7,86±0,02
8 тижнів	7,94±0,02	7,82±0,02*	7,75±0,02*
12 тижнів	7,94±0,02	7,76±0,03*	7,66±0,02*
16 тижнів	7,94±0,02	7,68±0,03*	7,54±0,02*
Рівень інсуліну в плазмі крові (мМЕ/мл)			
До початку лікування	19,4±0,5	20,1±0,4	23,3±0,7*
2 тижні	19,4±0,5	19,6±0,5	21,8±0,6*
4 тижні	19,4±0,5	19,3±0,4	21,0±0,6
8 тижнів	19,3±0,5	19,0±0,4	20,1±0,5
12 тижнів	19,3±0,5	18,6±0,4	19,5±0,5
16 тижнів	19,3±0,5	18,2±0,4	18,7±0,5
Рівень НОМА-ІR			
До початку лікування	5,0±0,1	5,3±0,1	6,0±0,2**/**
2 тижні	5,0±0,1	5,1±0,1	5,5±0,2**/**
4 тижні	5,0±0,1	4,9±0,1	5,2±0,2
8 тижнів	4,9±0,1	4,8±0,1	5,0±0,1
12 тижнів	4,9±0,1	4,7±0,1	4,8±0,1
16 тижнів	4,9±0,1	4,7±0,1	4,7±0,1

Примітки:

- 1) * позначено показники, для яких виявлено статистично значущу ($p < 0,05$) відмінність від 1-ої групи у відповідний період;
- 2) ** позначено показники, для яких виявлено статистично значущу ($p < 0,05$) відмінність від 2-ої групи у відповідний період.

(на один прийом) + кандесартан у дозі 8 мг на добу (на один прийом). Хворі групи 2 в складі стандартної антигіпертензивної фармакотерапії (периндоприл+ кандесартан, 5-10 мг і 8 мг на добу на один прийом відповідно) отримували метформін у дозі 1000 мг на добу (у два прийоми); хворі групи 3 в складі стандартної ан-

тигіпертензивної фармакотерапії (периндоприл+кандесартан, 5-10 мг і 8 мг на добу на один прийом відповідно) отримували тіотриазолін у дозі 300 мг на добу (по 100 мг на прийом у три прийоми) і метформін у дозі 1000 мг на добу (у два прийоми). Для впливу на стан обміну ліпідів хворі всіх груп отримували аторвастатин у

дозі 10-20 мг/добу. Лікування здійснювалося впродовж 16 тижнів.

Для представлення результатів дослідження наводиться значення середнього арифметичного (\bar{X}) і помилка середнього (m). Для порівняння середніх значень трьох вибірок використовували: дисперсійний аналіз (у випадку нормального закону розподілу), критерій Крускала-Уолліса (у випадку відмінності закону розподілу від нормального) та методи множинних порівнянь [11]. Для визначення динаміки зміни показників використовувалися критерії порівнянь для пов'язаних вибірок: критерій Стьюдента (у випадку нормального закону розподілу), Т-критерій Вілкоксона (у випадку відмінності закону розподілу від нормального) [11]. Відмінність вважалася статистично значущою при рівні значущості $p < 0,05$. Для проведення аналізу зв'язку показників обміну вуглеводів і ліпідів у хворих на гіпертонічну хворобу, асоційовану ІР, використані методи кореляційного аналізу (розраховувався показник Пірсона парної лінійної кореляції r). Розрахунки проводилися у статистичному пакеті Medstat [11].

Результати та їх обговорення

З аналізу результатів дослідження (табл. 1) видно, що у хворих, які отримували стандартну антигіпертензивну (периндоприл + кандесартан) фармакотерапію (група 1) і фармакотерапію, що додатково до стандартної включала розиглітазон (група 2) і розиглітазон + тіотриазолін (група 3), до початку лікування показники глікемії натщесерце значущо не відрізнялись ($p = 0,6$ за критерієм Крускала-Уолліса). Показник тесту на постпрандіальну глікемію у 3-й групі був статистично значущо ($p < 0,05$) вище, ніж у 1-й та 2-й групах. Показники рівня інсуліну в плазмі крові і індексу НОМА-ІR у хворих 3 групи також були статистично вище ($p < 0,05$), ніж у хворих 2-ої і 1-ої груп (табл. 1).

У 1 групі хворих, яким не призначалися ліки для впливу на

Динаміка показників обміну ліпідів при проведенні стандартної антигіпертензивної фармакотерапії і фармакотерапії, що включала розиглітазон, тіотриазолін, у хворих з гіпертонічною хворобою та інсулінорезистентністю, $\bar{X} \pm m$

Період лікування	1 група (n = 30)	2 група (n = 33)	3 група (n = 32)
1	2	3	4
Рівень загального холестерину (ммоль/л)			
До початку лікування	5,8±0,1	6,9±0,1*	6,4±0,1*/**
2 тижні	5,7±0,1	6,8±0,1*	6,3±0,1*/**
4 тижні	5,7±0,1	6,7±0,1*	5,9±0,1**
8 тижнів	5,6±0,1	6,5±0,1*	5,8±0,1**
12 тижнів	5,5±0,1	6,4±0,1*	5,6±0,1**
16 тижнів	5,4±0,1	6,3±0,1*	5,4±0,1**
Рівень тригліцеридів (ммоль/л)			
До початку лікування	4,2±0,2	5,0±0,1*	5,0±0,2*
2 тижні	4,2±0,2	4,9±0,1*	4,8±0,2*
4 тижні	4,1±0,2	4,8±0,1*	4,6±0,2
8 тижнів	4,0±0,2	4,8±0,1*	4,4±0,2
12 тижнів	3,9±0,2	4,6±0,1*	4,1±0,2**
16 тижнів	3,9±0,2	4,6±0,1*	3,8±0,2**
Рівень ліпопротеїдів високої щільності (ммоль/л)			
До початку лікування	0,95±0,02	0,95±0,02	0,87±0,03
2 тижні	0,97±0,02	0,99±0,02	0,94±0,03
4 тижні	1,00±0,02	1,03±0,02	1,00±0,02
8 тижнів	1,03±0,02	1,06±0,02	1,06±0,02
12 тижнів	1,06±0,02	1,09±0,02	1,12±0,02
16 тижнів	1,09±0,02	1,12±0,02	1,17±0,02*
Рівень ліпопротеїдів низької щільності (ммоль/л)			
До початку лікування	3,0±0,1	3,6±0,1*	3,2±0,2
2 тижні	2,9±0,1	3,5±0,1*	3,1±0,2
4 тижні	2,8±0,1	3,5±0,1*	2,9±0,2**
8 тижнів	2,7±0,1	3,3±0,1*	2,7±0,2**
12 тижнів	2,7±0,1	3,2±0,1*	2,6±0,1**
16 тижнів	2,6±0,1	3,1±0,1*	2,4±0,1**
Рівень ліпопротеїдів дуже низької щільності (ммоль/л)			
До початку лікування	1,92±0,08	2,29±0,03*	2,31±0,10*
2 тижні	1,89±0,08	2,24±0,03*	2,20±0,09*
4 тижні	1,87±0,08	2,20±0,03*	2,08±0,09
8 тижнів	1,83±0,08	2,16±0,04*	1,99±0,09
12 тижнів	1,79±0,08	2,11±0,04*	1,86±0,09**
16 тижнів	1,75±0,08	2,08±0,04*	1,75±0,08**
Рівень ІА			
До початку лікування	5,2±0,2	6,3±0,2*	6,5±0,2*
2 тижні	5,0±0,2	5,9±0,2*	5,8±0,2*

Таблиця 2

обмін вуглеводів (розиглітазон), ці показники не змінювались ($p > 0,05$). Також не спостерігалось зниження показника індексу НОМА-ІР ($p > 0,05$), який весь час дослідження знаходився на одному рівні (табл. 1). У 2 групі хворих, які до стандартної антигіпертензивної терапії отримували метформін, спостерігалось зниження як глікемії натщесерце і глікемії через 2 години після тесту на постпрандіальну глікемію, так і рівня інсуліну в плазмі крові ($p < 0,05$). Також слід зазначити, що спостерігалось суттєве ($p < 0,05$) зниження індексу НОМА-ІР (табл. 1). Це свідчить про те, що метформін впливає на ІР у хворих на ГХ, сприяє її зниженню.

Дуже цікавим був вплив комбінації метформін + тіотриазолін на стан показників обміну вуглеводів у хворих 3 групи. Виявлено зниження ($p < 0,01$) глікемії натщесерце і глікемії через 2 години після тесту на постпрандіальну глікемію, яке спостерігалось у цих хворих за 16 тижнів лікування у порівнянні з показниками до початку лікування. Рівень інсуліну в плазмі крові у хворих 3 групи, який був значно вище ($p < 0,05$), ніж у хворих 1 і 2 груп, статистично значуще ($p < 0,05$) зменшився і не відрізнявся ($p = 0,2$ за критерієм Крускала-Уолліса) від середнього рівня показників у хворих перших двох груп (табл. 1). Така ж динаміка спостерігається для показника індексу НОМА-ІР. До лікування його рівень у хворих 3 групи був суттєво вище ($p < 0,01$), ніж у хворих 1 і 2 груп. У той же час під впливом комбінації метформін + тіотриазолін цей індекс знизився до рівня ($p > 0,1$ за критерієм Крускала-Уолліса), який спостерігався у хворих 1 та 2 груп (табл. 1).

Як видно з табл. 2, у хворих всіх груп показники обміну ліпідів поліпшувалися. Найменш істотними були зміни у хворих 1 групи (табл. 2), які для впливу на стан обміну ліпідів отримували аторвастатин. Так, рівень ЗХС знизився з 5,8±0,1 до 5,4±0,1 ммоль/л ($p < 0,001$ за критерієм Стьюдента

Продовження табл. 2

1	2	3	4
4 тижні	4,8±0,2	5,6±0,2*	5,0±0,1
8 тижнів	4,5±0,2	5,2±0,2*	4,5±0,1**
12 тижнів	4,2±0,1	4,9±0,1*	4,0±0,1**
16 тижнів	4,0±0,1	4,7±0,1*	3,6±0,1*/**

Примітки:

- 1) * — відмінності статистично значущі ($p < 0,05$) у порівнянні з 1-ою групою (методи множинних порівнянь: критерій Шеффе у випадку нормального закону розподілу, критерій Данна у випадку відмінності закону розподілу від нормального);
2) ** — відмінності статистично значущі ($p < 0,05$) у порівнянні з 2-ою групою (методи множинних порівнянь: критерій Шеффе у випадку нормального закону розподілу, критерій Данна у випадку відмінності закону розподілу від нормального).

для пов'язаних вибірок), рівень ТГ — з $4,2 \pm 0,2$ до $3,9 \pm 0,2$ ммоль/л ($p < 0,001$). Важливо підкреслити, що зменшилась дисліпідемія, яка проявлялася зниженням рівня ЛПДНЩ і підвищенням рівня ЛПВЩ ($p < 0,001$), при цьому ІА зменшився ($p < 0,001$) від $5,2 \pm 0,2$ до $4,0 \pm 0,2$ (табл. 2).

Додавання метформіну до стандартної фармакотерапії хворим 2 групи, який чинить вплив на ІР і опосередковано на обмін ліпідів, сприяло більш вагомим його змінам. Наприклад, рівні ЗХС і ТГ у хворих 2 групи досягали статистично значущо ($p < 0,05$) нижчих значень, ніж у хворих 1 групи. Те ж стосується показників ЛПНЩ, ЛПДНЩ і ІА. Зміни рівня ЛПВЩ у хворих 2 групи статистично не відрізнялись від змін у 1 групі ($p > 0,05$).

Як показало дослідження, найбільш значними були зміни з боку показників обміну ліпідів у хворих 3 групи, які додатково отримували метформін + тіотриазолін. Рівень ЗХС протягом всього лікування зменшувався більш суттєво, ніж у хворих 2 групи. Показник ЗХС у хворих 3 групи досяг також показника, як і у хворих 1 групи, у яких зміни з боку обміну ліпідів були найменшими. В той же час треба зазначити, що в жодній групі не був досягнутий рекомендований цільовий показник для ЗХС: $< 4,5$ ммоль/л [9, 10]. Те ж стосується зменшення рівня ТГ: більш суттєвим ($p < 0,05$) він був у хворих 3 групи, ніж у хворих 1 і 2 груп, але не досяг нормальних значень для цього по-

казника [9]. Все ж треба відзначити, що тільки в 3 групі хворих наприкінці 16 тижня лікування показник ЛПНЩ досяг цільового показника: $< 2,5$ ммоль/л [9, 10]. Також тільки у хворих 3 групи показник ІА, який був досягнутий через 16 тижнів лікування, склав $3,6 \pm 0,1$ та наблизився до показника нормального значення (до 3,5).

При проведенні кореляційного аналізу парного зв'язку показників обміну вуглеводів і ліпідів у хворих з ГБ, що асоціюється з ІР, до проведення лікування був виявлений позитивний лінійний зв'язок показника рівня інсуліну у плазмі крові і рівня НОМА-ІР з показником рівня ЛПДНЩ (коефіцієнт лінійної кореляції Пірсона $r = 0,3$, відмінний від 0 на рівні значущості $p = 0,01$). Також може бути відмічений слабкий негативний лінійний кореляційний зв'язок показника глікемії через 2 години після тесту на постпрандіальну глікемію і рівня ліпопротеїдів високої щільності ($r = -0,2$, $p = 0,04$) і позитивний лінійний зв'язок рівня НОМА-ІР з показником рівня ІА ($r = 0,2$, $p = 0,04$).

При проведенні аналізу показників після проведення терапії (16 тижнів) було виявлено прямо пропорційний лінійний зв'язок показника глікемії натщесерце з показником рівня ІА ($r = 0,3$, $p = 0,002$). Також можна відмітити негативний лінійний кореляційний зв'язок між показниками глікемії натщесерце та глікемії через 2 години після тесту на постпрандіальну глікемію з показни-

ком рівня ліпопротеїдів високої щільності ($r = -0,35$ та $r = -0,25$, відповідно $p < 0,05$).

ВИСНОВКИ

1. Використання аторвастатину в дозі 10-20 мг/добу разом зі стандартною (периндоприл + кандесартан) антигіпертензивною фармакотерапією у хворих на гіпертонічну хворобу, асоційовану з інсулінорезистентністю, протягом 16 тижнів не сприяє досягненню рекомендованого для хворих на серцево-судинні захворювання цільового показника для загального холестерину ($< 4,5$ ммоль/л) і ліпопротеїдів низької щільності ($< 2,5$ ммоль/л).

2. Відсутність у стандартній антигіпертензивній фармакотерапії (периндоприл + кандесартан) метаболіто-тропних лікарських засобів (метформін і тіотриазолін) не сприяє будь-яким змінам з боку показників обміну вуглеводів.

3. Найбільш суттєвий вплив на обмін ліпідів і інсулінорезистентність у хворих на гіпертонічну хворобу, асоційовану з інсулінорезистентністю, давало включення до стандартної фармакотерапії метформіну і тіотриазоліну (3 група) протягом 16 тижнів, що проявлялося більш суттєвим ($p < 0,05$), ніж у хворих 2 групи зниженням загального холестерину і тригліцеридів, а також глікемії натщесерце та глікемії через 2 години після навантаження глюкозою та особливо індексу НОМА-ІР. Включення метформіну і тіотриазоліну сприяло досягненню рекомендованого для хворих на серцево-судинні захворювання цільового показника для ліпопротеїдів низької щільності і показника нормального значення для індексу атерогенності (до 3,5). Імовірно, що для досягнення більш суттєвих змін обміну ліпідів потрібно застосовувати метформін і тіотриазолін більш тривалий термін.

4. Показаний взаємозв'язок поліпшення обміну вуглеводів у хворих на гіпертонічну хворобу, асоційовану з інсулінорезистентністю, з поліпшенням обміну ліпідів, що проявляється прямо пропорційним лінійним зв'язком показника глікемії натщесерце з по-

казником рівня ІА ($r = 0,3$, $p = 0,002$), а також негативним лінійним кореляційним зв'язком між показниками глікемії натщесерце та глікемії через 2 години після навантаження глюкозою з показником рівня ліпопротеїдів високої щільності ($r = -0,35$ та $r = -0,25$, відповідно $p < 0,05$).

ЛІТЕРАТУРА

1. Ахметзянова Э.Х., Аллабердина Д.У. //Рос. кардиол. журн. — 2006. — №1. — С. 25-28.
2. Волов Н.А., Кокорин В.А., Люсов В.А. //Рус. мед. журн. — 2003. — Т. 11, №19. — С. 16-18.
3. Гринь В.К., Нальотова О.М. //Клінічна фармація. — 2007. — Т. 11, №3. — С. 25-27.
4. Гринь В.К., Нальотова О.М., Мельник О.В. //Клінічна фармація. — 2006. — Т. 10, №3. — С. 9-11.
5. Джанашия П.Х., Диденко В.А. //Рос. кардиол. журн. — 1999. — №5. — С. 43-47.
6. Жуковский Г.С., Константинов В.В., Варламова Т.А. и др. //Рус. мед. журн. — 1997. — Т. 5, №7. — С. 551-558.
7. Кириченко А.А. //Практикующий врач. — 2003. — №1. — С. 31-37.
8. Корнеева О.Н., Драпкина О.М. //Рос. кардиол. журн. — 2006. — №5. — С. 34-38.
9. Кукес В.Г., Семенов А.В., Сычев Д.А. //Рус. мед. журн. — 2006. — Т. 14, №20. — С. 48-54.
10. Кукес В.Г., Семенов А.В. //Рус. мед. журн. — 2006. — Т. 14, №27. — С. 34-38.
11. Лях Ю.Е., Гурьянов В.Г. Хоменко В.Н., Панченко О.А. Основы компьютерной биостатистики. Анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat. — Д.: Папакица Е.К., 2006. — 214 с.
12. Мазур И.А., Чекман И.С., Беленичев И.Ф. и др. Метаболитотропные препараты. — Запорожье, 2007. — 309 с.
13. Мареев Ю.В. //Практикующий врач. — 2000. — №8. — С. 23-24.
14. Мельник М.В. //Кардиол. — 2000. — №8. — С. 26-32.
15. Мельник М.В., Рыбкина Т.Е., Чубаров М.В. и др. //Рус. мед. журн. — 2003. — Т. 11, №21. — С. 16-19.
16. Чазова И.Е., Мычка В.Б., Сергиенко В.Б. и др. //Артериальная гипертензия. — 2002. — Т. 8, №6. — С. 202-205.
17. Carnevale Schianca G.P., Castello L., Rapetti R. et al. //Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Dis. — 2006. — Vol. 16, №5. — P. 339-344.
18. Chu C.M., Cosper P., Orio F. et al. //Am. J. Obstet. Gynecol. — 2006. — Vol. 194, №1. — P. 100-104.
19. Dudoit S., Fridlyand J. //Genome Biol. — 2002. — Vol. 3 (7). — P. 31-35.
20. Goodfriend T.L. //Hypertens. — 2007. — Vol. 49, №4. — P. 763-764.
21. Elliott W.J. //Curr. Probl. Cardiol. — 2007. — Vol. 32, №4. — P. 201-259.
22. LaRosa J.C. //Women Health Issues. — 2000. — Vol. 10, №2. — P. 161-165.

Адреса для листування: 83003, м. Донецьк,
пр. Ілліча, 16. Тел. (62) 385-95-00.
Донецький національний медичний університет
ім. М.Горького

Надійшла до редакції 06.06.2011 р.